

DIE WIRKUNG VON ALDOSTERON
AUF DIE ÜBERLEBENSZEIT ALLOGENER
HAUTTRANSPLANTATE BEI DER RATTE

HANS-PETER STASS

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der experimentellen Abteilung (Prof. Dr.W.Brendel) der
Chirurgischen Klinik der Universität München (Prof.Dr.Dr.h.c.R.Zenker).

DIE WIRKUNG VON ALDOSTERON
AUF DIE ÜBERLEBENSZEIT ALLOGENER HAUTTRANSPLANTATE
BEI DER RATTE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians Universität zu München

vorgelegt von
H a n s - P e t e r S t a s s

München 1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Brendel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. R. Pichlmayr
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.7.1972



Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

DIE WIRKUNG VON ALDOSTERON
AUF DIE ÜBERLEBENSZEIT ALLOGENER HAUTTRANSPLANTATE
BEI DER RATTE

I. EINLEITUNG	4
Unterdrückung der Immunreaktion-Aufgaben- stellung.	
II. MATERIAL UND METHODIK.....	7
III. ERGEBNISSE.....	11
1. Die Wirkungen der Steroide auf die Über- lebenszeit von Hauttransplantaten.	11
2. Die Wirkung von Aldosteron, Spirolakton und Prednisolon auf das weiße Blutbild.	14
3. Die Wirkung einer ALS-Kortikosteroid - kombination auf die Überlebenszeit von Hauttransplantaten.....	14
4. Die Wirkung von ALS auf das periphere weiße Blutbild.....	15
IV. DISKUSSION.....	16
V. ZUSAMMENFASSUNG.....	21
VI. LITERATURVERZEICHNIS.....	22
VII. LEBENS LAUF	

Einleitung

Der Gedanke, funktionsuntüchtige Organe zu ersetzen, ist schon über zweitausend Jahre alt. Erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts beschäftigten sich Ärzte und Wissenschaftler mit der systematischen Erforschung der Ursachen, die über Erfolg oder Misserfolg der Organverpflanzung entschieden. Es dauerte noch weitere vierzig Jahre, bis MEDAWAR (39-44) und BILLINGHAM (5) et al. (20, 46) auf Grund ihrer bahnbrechenden Untersuchungen beweisen konnten, daß die Schwierigkeiten, die zur Abstoßung allogener und- in noch viel stärkerem Maße - xenogener Transplantate führten, genetischer bzw. immunologischer Natur sind.

Dank der Fortschritte der Gefäßchirurgie und der allgemeinen Operationstechnik, bereitet die Organtransplantation heute technisch keine große Schwierigkeit mehr, wohl aber die Unterdrückung der immunologischen Reaktion des Empfängers auf das Transplantat, trotz einer Reihe gutwirksamer immunsuppressiver Maßnahmen. Da aber die Anwendung von Antimetaboliten, Alkylantien, Röntgenstrahlen, Glukokortikosteroiden, Antilymphozyten - seren etc. (3, 9, 33, 56) mit einer Reihe unerwünschter Nebenwirkungen verknüpft ist, erscheint in vielen Fällen der Erfolg der Organübertragung fragwürdig.

Experimentellen Ergebnissen zufolge ist das Antilymphozytenserum eines der leistungsfähigsten immunsuppressiven Medikamente (24) und wurde erfolgreich bei Organtransplantationen und Autoimmunkrankheiten beim Menschen angewandt (9).

Die stark abstoßungsverzögernde Wirkung der Glukokortikosteroide angesichts ihrer relativ geringen akuten Toxizität ließ auch diese Art der Immunsuppression zunächst sehr vielversprechend erscheinen; da zur Unterdrückung der Immunreaktion eine lange und hochdosierte Medikation notwendig ist, sind hierbei eine Reihe von gravierenden Nebenerscheinungen wie Knochenmarkshyperplasie, Lymphopenie, Infektanfälligkeit, Magengeschwüre, Zeichen eines sekundären Cushings etc. in Kauf zu nehmen. Es lag nahe, andere Steroide auf potentielle immunbiologische Wirksamkeit zu untersuchen (10, 11).

Erste Hinweise finden sich bei TODD et al. (57); Sie überprüften an beidseitig nephrektomierten Hunden mit allogener Niere die Wirkung des Nebennierenrindenhormons Aldosteron und konnten bei einem Tier, dem täglich dieses Hormon appliziert wurde, eine Verlängerung der Transplantat-Überlebenszeit gegenüber den Kontrolltieren um ca. 30 Tagen erreichen. Die darauffolgenden Untersuchungen mit Aldosteron im Hinblick auf überlebensverlängernde Wirkung bei Transplantationen, brachten im Modell der allogenen Hautübertragung bei PELCZARSKA et al. (49) keine nennenswerten Ergebnisse - ebenso auch die Versuche von KROHN (31) mit einem anderen Mineralokortikoid, dem DOC.

Da die Möglichkeit besteht, daß in den erwähnten Untersuchungen Aldosteron oder DOC zu niedrig dosiert worden sind, ist in der

vorliegenden Arbeit die Frage nach einer potentiellen immunsuppressiven Wirksamkeit des Aldosterons erneut aufgegriffen worden. Darüberhinaus interessierte, ob der Aldosteronantagonist vom Spirolaktontyp immunbiologische Aktivität besitzt, und ob Aldosteron die Wirkung eines Antilymphozytenserums (ALS) verstärkt, wie es bei den Glukokortikosteroiden der Fall ist (23, 32, 53, 60).

Da es bis jetzt keine Hinweise für ähnliche Nebenwirkungen des Aldosterons und Spirolaktons gibt, wie sie von den zur Unterdrückung der Abstoßungsreaktion angewandten Medikamenten bekannt sind, ist eine diesbezügliche Untersuchung gerechtfertigt.

Tiere

Die Untersuchungen wurden an koloniegezüchteten, männlichen Albino-Ratten (Sprague-Dawley) von ca. 220 g durchgeführt. Als Spendertiere kamen männliche und weibliche Inzuchttiere des Stammes Berlin-Druckrey (BD VI) mit einem Gewicht von ca. 250-350 g in Frage. Die genetische Einheitlichkeit der BD VI-Ratten wurde durch kreuzweise Transplantation untereinander bestätigt. Die Tiere sind vor und während des Experiments in einem vollklimatisierten Raum bei gleichbleibendem Futter (Altromin^R) und Wasser ad libitum gehalten worden.

Technik der Hauttransplantation

Die Sprague-Dawley - und BD VI -Ratten wurden mit Chloralhydrat (360 mg/kg) ip. anaesthetisiert. Nach Rasur der Rückenhaut und Behandlung mit einem Haarentfernungsmittel (Pilca¹) sowie Desinfektion (5%-ige Merfen^R-Tinktur), sind die mit einer Spezialzange spannungsfrei ausgestanzten und vom Unterhautfettgewebe befreiten Hautstücke der Spendertiere (ø 1,5 cm) bis zur Anwendung in einer eiskühlten 0,9%-ige NaCl-Lösung aufbewahrt worden.

Die vorbereitete Rückenhaut des Empfängertieres wurde in longitudinaler Falte abgehoben und das rechte der beiden ausgestanzten Hautstücke kam als autologes Kontrolltransplantat auf die linke Seite. Die rechte Seite erhielt das allogene Transplantat. Beide wurden mit einem Gewebekleber (Histoacryl-N-blau²) fixiert.

1 Olivin, Wiesbaden, W.-Deutschland

2 B. Braun, Melsungen, W.-Deutschland

Zum Schutz und zur Beobachtung der Transplantate kam ein engmaschiges Drahtgitter auf den Rücken der Tiere, die in Einzelkäfigen gehalten wurden. Am 7./8. postoperativen Tag wurden die Drahtgitter entfernt und die Transplantate tgl. bis zu ihrer Zerstörung überprüft. Als Kriterium der endgültigen Abstoßung diente der Zeitpunkt, an dem sich das Transplantat zu 90% verfärbt und verhärtet hatte.

Die medikamentöse Behandlung der jeweiligen Gruppe begann sofort nach Transplantation- mit Ausnahme die der ALS-Gruppe, die am darauffolgenden, dritten und fünften Tag jeweils ein Milliliter ALS ip. gespritzt bekamen.

Statistik

Die durchschnittliche Überlebenszeit (MST) bzw. das arithmetische Mittel wurde berechnet und die Unterschiede der einzelnen Gruppen nach dem Student-t-Test statistisch geprüft. Es wurden folgende Kollektive gebildet (bzgl. der Dosis s. Tabelle I) :

- A Kontrollen (n=14)
- B Aldosteron ; Aldocorten ^{3*} (n=14)
- C Spirolakton; Aldactone pro injektione ^{4*} (n=10)

³ CIBA AG, Wehr, Baden, W.-Deutschland

⁴ C.F. Böhringer u. Söhne, Mannheim, W.-Deutschland

* Aldactone und Aldocorten wurden freundlicherweise von den Firmen C.F. Böhringer u. Söhne, Mannheim und der CIBA AG, Wehr, Baden, zur Verfügung gestellt.

D	Prednisolon: Solu Decortin H ⁵ (n=10)
E	Prednisolon: Solu Decortin H (n=9) Aldosteronäquiv.
F	Spirolakton + Aldosteron (n=10)
G	Spirolakton + Prednisolon (n=10)
H	Aldosteron + Prednisolon (n=10)
I	ALS (n=10)
J	ALS +Aldosteron (n=10)
K	ALS +Prednisolon(n=10)
L	ALS +Aldosteron + Prednisolon (n=9)

Herstellung des Antilymphozytenserums

Das Kaninchen-Anti-Ratten-Lymphozytenserum wurde von Kaninchen gewonnen, die mit Ductus-Thoracicus-Lymphocyten immunisiert worden sind. Genaue Angaben über die Serumgewinnung und -verarbeitung findet man bei LAND et al. (8,35). Das verwendete Serum hatte nach einmaliger Absorption einen lymphozytotoxischen Titer von 1:32 .

Veränderungen des peripheren weißen Blutbildes

Es wurde der zeitliche Verlauf des weißen Blutbildes nach Injektion der zu prüfenden Substanzen (s. unten) bis zu 24 Std. verfolgt. Bei jedem Tier wurde drei Tage lang zuvor jeweils zur gleichen Zeit Blut aus der Schwanzvene entnommen und ein Kontrollwert bestimmt, welcher gemittelt

den individuellen Ausgangswert ergab. Die Injektion von 1ml 0,9%-iger physiologischer NaCl-Lösung diente als Kontrolle für die Seruminjektion. Kollektive von je zwei Tieren erhielten folgende einmalige Injektionen von:

- a Aldosteron (1mg/kg)
- b Prednisolon(2mg/kg)
- c Aldosteron (1mg/kg)+
Prednisolon(2mg/kg)
- d Spirolakton(20mg/kg)
- e ALS (1ml)

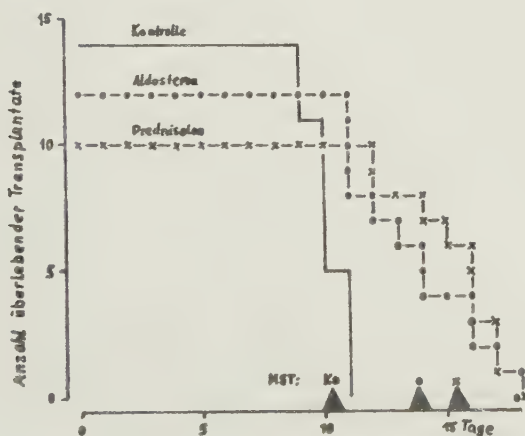


Fig.1. Überlebenszeiten allogener Hauttransplantate von unbehandelten Kontrolltieren(Gruppe A), nach tgl.Applikation von Aldosteron(Gruppe B) und Prednisolon(Gruppe D). Dosierung s. Tab. I. Der Unterschied der mittleren Überlebenszeit (MST) der mit Aldosteron oder Prednisolon behandelten Tiere gegenüber der Kontrollgruppe ist statistisch signifikant($p < 0,001$).

ERGEBNISSE

Die Wirkungen der Steroide auf die Überlebenszeit von Hauttransplantaten :

Im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren verlängern mineralotrope Steroide die Überlebenszeit von allogenen Rattenhauttransplantaten. Das trifft sowohl für Aldosteron, als auch seinem Antagonisten-einer Spirolakton-Verbindung, zu. Beide wurden mit dem Prednisolon, dessen Überlebensverlängernder Effekt auf Hauttransplantate gesichert ist, verglichen (Fig. 1). Die Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit^{en} durch Aldosteron und Prednisolon unterscheiden sich nur gering, obwohl beide Steroide um mehr als das sechsfache ihres Glukokortikoidanteils voneinander differieren (14, 19). Wählt man die Prednisolondosis so, daß sie der Glukokortikoid-Komponente des applizierten Aldosteron äquivalent ist (Gruppe E), ergibt sich eine deutliche Verkürzung der mittleren Überlebenszeit der Hauttransplantate gegenüber den mit Aldosteron behandelten Tieren (Gruppe B), $p < 0.02$ und ist nicht signifikant gegenüber der Kontrollgruppe A verlängert ($p > 0.05$). Prednisolon in Kombination mit Aldosteron bzw. Spirolakton (Tab. I, Gruppen G, H), sowie Spirolakton plus Aldosteron (Gruppe F) ergeben keinen zusätzlichen Verlängerungseffekt, doch haben diese Kollektive ihre Transplantate länger als die der Kontrollen.

Spirolakton scheint die immunsuppressive Wirkung des Prednisolons leicht zu vermindern, da nach gleichzeitiger Anwendung dieser Substanzen die MST 13,6 Tage beträgt (Gruppe G) - gegenüber 15,3 Tagen bei alleiniger Prednisolengabe (Gruppe D). Der immunsuppressive Effekt des Aldosterons wird durch seinen Antagonisten weder verstärkt, noch abgeschwächt (Gruppe F und Fig. 2).

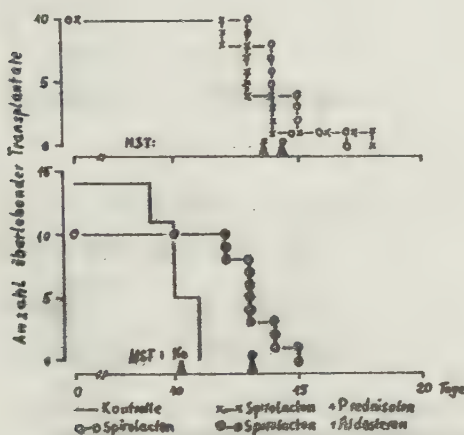


Fig. 2. Überlebenszeiten allogener Hauttransplantate von unbehandelten Kontrolltieren (Gruppe A), nach kontinuierlicher Behandlung mit Spirolakton + Aldosteron (Gruppe F), mit Spirolakton (Gruppe C) und mit Spirolakton + Prednisolon (Gruppe G). Die Kombination des Spirolaktens mit Aldosteron oder Prednisolon ist nicht günstiger als die alleinige Anwendung des Spirolaktens oder des entsprechenden Steroids.

Tabelle I. Die Wirkung von Mineralo-, Glukokortikosteroiden und AIS auf die Überlebenszeit allogener Rattenhaut-Transplantate

Behandlung	Dosierung	MST [±] MFM	n
A Kontrolle	0	10,1 ± 0,2	14
B Aldosteron	2x1 mg/kg/die	13,7 ± 0,7	12
C Spirolakton	2x20 mg/kg/die	14,4 ± 0,4	10
D Prednisolon	2x2 mg/kg/die	15,3 ± 0,7	10
E Prednisolon	2x0,16 mg/kg/die	11,2 ± 0,5	9
F Spirolakton + Aldosteron	2x20 mg/kg/die + 2x1 mg/kg/die	13,6 ± 0,5	10
G Spirolakton + Prednisolon	2x20 mg/kg/die + 2x2 mg/kg/die	13,6 ± 0,5	10
H Aldosteron + Prednisolon	2x1 mg/kg/die + 2x2 mg/kg/die	15,4 ± 0,4	10
I AIS	4 ml/kg . die: +1, +3, +5	18,6 ± 0,3	10
J AIS + Aldosteron	4 ml/kg.die: +1, +3, +5, 2x1 mg/kg/die	23,3 ± 2,1	10
K AIS + Prednisolon	4 ml/kg.die: +1, +3, +5, 2x2 mg/kg/die	32,0 ± 0,7	10
L AIS + Aldosteron + Prednisolon	4 ml/kg.die: +1, +3, +5,	30,8 ± 1,7	10

MST=MÜZ(mittlere Überlebenszeit in Tagen). MFM=mittlerer Fehler des Mittelwerts, n=Anzahl der Tiere.

Die Wirkung von Aldosteron, Spirolakton und Prednisolon auf das periphere weiße Blutbild

Die Reaktion des weißen Blutbildes nach Injektion der zu untersuchenden Hormone kann möglicherweise zur Interpretation der Aldosteronwirkung auf das Transplantat herangezogen werden. Innerhalb von 30 Minuten senkt eine einmalige Injektion Aldosteron die weißen Blutkörperchen auf 60 % ihres Ausgangswerts - für die Dauer von etwa 6 Stunden. Nach insgesamt 12 Std. sind es bereits wieder 90%. Der leukopenische Effekt des Spirolaktone ist dagegen zu vernachlässigen. Prednisolon hat eine ähnliche Wirkung auf das periphere Blutbild wie Aldosteron: es kommt initial zu einer Verminderung der Gesamtleukozytenzahl auf etwa die Hälfte des Kontrollwerts für etwa 6 Stunden. Nach weiteren sechs Std. ist annähernd wieder der Ausgangswert erreicht.

Die Wirkung einer ALS-Kortikosteroid-Kombination auf die Überlebenszeit von Hauttransplantaten

Nach ALS-Behandlung stießen die Tiere der Gruppe I die Transplantate nach 18,6 Tagen ab. Dieser Wert entspricht einer Verlängerung der MST um ca. 8 Tagen gegenüber Gruppe A. Gibt man zusätzlich Aldosteron, steigt die mittlere Überlebenszeit der Transplantate auf 23,3 Tage (Gruppe J, s. auch Figur 3). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0.05$).

Nach kombinierter Applikation von ALS und Prednisolon beträgt die MST 32,0 Tage (Gruppe K). Die Kombination ALS + Aldosteron +

Prednisolon (Gruppe L) ist mit einer mittleren Überlebenszeit der Transplantate von 30,8 Tagen weniger wirkungsvoll als die Gruppe K (s. Tab.I).

Die Wirkung von ALS auf das periphere weiße Blutbild

Die Gesamtleukozytenzahl wurde innerhalb einer Stunde nach Applikation von einem Milliliter ALS auf 45% gegenüber der Norm ($\approx 100\%$ Ausgangswert) gesenkt. Zwei Stunden später wurden bereits 65%, nach insgesamt 6 Stunden wieder 80% des Ausgangswertes erreicht, doch war nach 24 Std. immer noch ein geringer leukopenischer Effekt von 10% nachweisbar.

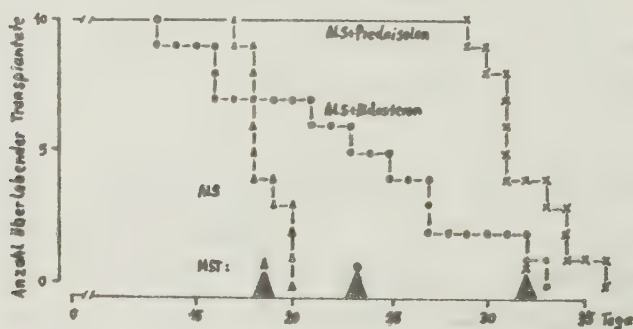


Fig.3. Überlebenszeiten allogener Hauttransplantate nach Behandlung mit ALS (Gruppe I), ALS+Aldosteron (Gruppe J), ALS+Prednisolon (Gruppe K): die Tiere erhielten am 1., 3. und 5. postoperativen Tag 1ml ALS ip. Die Behandlung mit den Steroiden setzte sofort ein. Die MST der mit ALS +Aldosteron behandelten Tiere ist signifikant verlängert ($p < 0,05$) gegenüber den mit ALS behandelten Tieren. Dasselbe gilt für die Kombination ALS+Prednisolon ($p < 0,001$).

Die unbeeinflusst ablaufende Immunreaktion innerhalb eines genetisch differenten Speeder-Empfänger-Systems, das sich um mindestens einen Histokompatibilitätsloкус unterscheidet, endet mit der Abstoßung und Zerstörung des vom immunologischen Kontrollapparat des Empfängers als "fremd" erkannten Gewebes. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen die immunsuppressive Wirksamkeit eines vorwiegend mineralotropen Steroids bei Hauttransplantationen des oben angeführten Systems.

MEDAWAR und SPARROW (45), sowie KROHN (31) konnten keinen überlebensverlängernden Effekt auf Transplantate bei Anwendung des Mineralkortikosteroids D6C feststellen. GIELDANOWSKY und ZAK (21), sowie PELCZARSKA et al. (49) waren die ersten, die Aldosteron bei Kaninchen- und Rattenhauttransplantationen anwendeten: Sie stellten jedoch keine Wirkung fest. Der Grund dafür kann in der relativ geringen Dosierung von nur 5 µg/kg (21), bzw. 20 µg/kg (49) liegen.

Die Experimente mit Prednisolon wurden durchgeführt, um es mit Aldosteron unter denselben Bedingungen hinsichtlich seiner immunsuppressiven Wirkung vergleichen zu können. Es ist schon lange bekannt, daß die Glucocorticosteroide, wie z.B. Prednisolon, die Überlebenszeit von Transplantaten verlängern (6, 16, 31, 45, 48, 54). Die Resultate zeigen, daß Aldosteron in der gewählten Dosis praktisch denselben Effekt wie Prednisolon hat. Es ist heute allgemein anerkannt, daß die Überlebenszeitverlängernde Wirkung der Kortikosteroide bei Transplantaten eng mit deren Glukokortikoidanteil verknüpft ist.

In Anbetracht der relativ hohen Dosierung des Aldosterons von 2x1 mg/kg in diesen Experimenten, könnte man vermuten, daß auch in diesem Fall der Glukokortikoidanteil im Aldosteron für die Verlängerung der Überlebenszeit der Transplantate in Frage kommt. In der Literatur sind unterschiedliche Angaben über die Glukokortikoidkomponente des Aldosterons zu finden: Nach FRUTON und SIMMONDS (19) und DANOWSKY (14) liegt der Anteil zwischen 20 und 80 Prozent !!

Der Einwand, daß die glukokortikoidale Komponente im Aldosteron für den Überlebensverlängernden Effekt auf Transplantate verantwortlich ist, kann durch folgende Überlegung entkräftigt werden:

1. Prednisolon und Aldosteron differieren um mehr als das 6-fache bezüglich ihrer glukokortikoidalen Wirksamkeit. Obwohl die mit Aldosteron behandelten Tiere der Gruppe B demnach nur 1/12 des Glukokortikoidanteils gegenüber den mit Prednisolon behandelten Tieren (Gruppe D) zur Verfügung hatten, ist die Überlebenszeit der Transplantate in beiden Gruppen annähernd gleich..

2. Wird die Prednisolondosis so gewählt, daß sie der Glukokortikoidkomponente des applizierten Aldosterons äquivalent ist (Gruppe E), so bekommt man keine signifikante Verlängerung gegenüber den Kontrollen. Um ganz sicher zu gehen, wurde Prednisolon in einer Dosierung gegeben, die dem höchsten Glukokortikoidäquivalent des Aldosterons entspricht, welches in der Literatur angegeben wird (14).

Die Verlängerung der Überlebenszeit der Transplantate unter Spirolactongabe wurde zum erstenmal beobachtet. Eine Erklärung

dafür kann sein:

1. Entweder besitzt Spirolacton eigene, bis jetzt unerkannte immunsuppressive Eigenschaften, die unabhängig von seiner Wirkung auf den Wasser- und Elektrolythaushalt ist oder,

2. Spirolacton wirkt möglicherweise zwar nicht direkt, so doch indirekt immunsuppressiv infolge Stimulierung der endogenen Aldosteronsekretion. Es ist unterschiedlich gezeigt worden, daß die Aldosteronsekretion durch Spirolacton angeregt wird (25, 27, 29, 30, 53) .

Diese Hypothese wird unterstützt durch Ergebnisse bei adrenaletomierten Ratten, bei denen Spirolacton keinen Einfluß auf die Überlebenszeit der Transplantate hat (2). Dieser Befund stimmt mit Ergebnissen überein, die zeigen, daß ACTH nur bei intakten - nicht adrenaletomierten - Tieren transplantatverlängernd wirkt (4, 45).

Der Einfluß des Aldosterons auf die Immunreaktionen wird ebenfalls deutlich, wenn man dieses Kortikosteroid mit ALS, dessen immunsuppressive Wirkung gesichert ist (8, 12, 36, 37, 47, 50, 55, 59, 61) kombiniert (Gruppe J). Der immunsuppressive Effekt eines xenogenen Antilymphozytenserums ist deutlicher, wenn es mit einem Glukokortikoid - hier Prednisolon (Gruppe K) angewendet wird, als die ALS-Aldosteron-Kombination (Gruppe J), die ~~nur~~ eine Verlängerung der Überlebenszeit der Transplantate auf 23 Tage ergibt. Kombiniert man ALS mit Aldosteron und Prednisolon (Gruppe L), bringt dies keine weiteren Vorteile mit sich (siehe auch Gruppe H ohne ALS). Die Anwendung von mineralotropen Steroiden (Aldosteron, Spirolakton) zusammen mit Glukokortiko-

iden zur Unterdrückung der Immunreaktion, könnte andere Vorzüge haben: Die Häufigkeit von Magengeschwüren, die bei Ratten durch Kortison-Prednisolon und Dexamethason hervorgerufen worden sind, läßt sich durch Aldosteron auf 20% herunter drücken (7). SELYE konnte durch orale Gaben von Spirolakton die durch Indomethacin erzeugbaren Magengeschwüre verhindern. (51).

GOZRA zeigte, daß Aldosteron die stimulierende Wirkung der Glukokortikoide auf die Magensaftsekretion verhindert und außerdem die schützende Schleimproduktion stimuliert (22).

Es ist nicht klar, auf welche Weise Aldosteron die Transplantatabstoßung beeinflusst, bzw. die ALS-Wirkung verstärkt. TODD beobachtete eine zelluläre Verarmung der lymphatischen Zentren der Milz und Lymphknoten nach Aldosteron-gabe (57). Die zeitweilige Verminderung der weißen Blutkörperchen nach einmaliger Injektion von 1mg Aldosteron kann unter Umständen als Hinweis für lymphopenische Eigenschaften des Aldosterons gedeutet werden.

Es fehlen Untersuchungen, die den Einfluß des Aldosterons auf den zellulären Metabolismus der Zellen des lymphatischen Systems zeigen - wie z.B. Aminosäureeinbau in Protein, Beeinflussung der Ribonuklease- oder RNA-Polymeraseaktivität und DNA-Produktion. Untersuchungen, die Hinweise für den Wirkungsmechanismus der Glukokortikosteroide auf den lymphatischen Apparat lieferten (17, 18, 26, 38, 58, 62). Möglicherweise mobilisiert Aldosteron Lymphozyten aus den lymphatischen Zentren ins strömende Blut, wo sie durch ALS zerstört werden können.

Abschließend erhebt sich die Frage, ob Aldosteron auf Grund seiner Elektrolytwirkungen überhaupt als immunsuppressives Medikament beim Menschen angewendet werden sollte. TODD et al. (57) beobachteten bei einem Tier eine leichte Abnahme des Glomerulumfiltrats und des Nierenplasmadurchflusses (renal plasma flow). Änderungen des Elektrolytgleichgewichts wurden von COX et al., AUGUST et al. und DAWBORN (13, 14, 15) nach exogener Aldosteronapplikation festgestellt. Innerhalb weniger Tage verschwanden diese Veränderungen auf Grund des renalen Escape-Phänomens.

AUGUST et al. (1) konnten zeigen, daß die K-Bilanz während der Aldosteronapplikation beim Menschen im Zeitraum von 8-10 Tagen negativ bleibt. Nach dieser Zeit hat das Natrium wieder einen normalen Wert erreicht.

Potentielle Änderungen im Elektrolythaushalt, die durch Substitutionstherapie oder unter gewissen Voraussetzungen mit Aldosteronantagonisten beherrscht werden können, sind keine schwerwiegende Argumente gegen eine klinische Anwendung des Aldosterons als immunsuppressives Medikament.

Um diese Frage zu entscheiden, sind weitere klinische Untersuchungen notwendig.

Zusammenfassung

Aldosteron und sein Antagonist Spirolakton verlängern die Überlebenszeit allogener Hauttransplantate von 10 auf 14 Tage. Die immunsuppressive Wirkung eines xenogenen Antilymphozytenserums (ALS) wird durch gleichzeitige Anwendung von Aldosteron verstärkt: Ratten, die mit ALS + Aldosteron behandelt wurden, stießen das allogene Hauttransplantat gegenüber den nur mit ALS behandelten Tieren erst 5 Tage später ab. Die Überlebenszeitverlängernde Wirkung auf Transplantate wird von Prednisolon übertroffen. Auch die ALS-Kombination ist wirkungsvoller. Eine dem glukokortikoidalen Wirkungsanteil des Aldosterons entsprechende Prednisolondosis erwies sich gegenüber den Kontrollen als wenig wirkungsvoll. Die Verlängerung der Überlebenszeit allogener Rattenhauttransplantate scheint daher unabhängig von der Glukokortikoidkomponente dieses Hormons zu sein. Die Stimulierung der endogenen Aldosteronsekretion kann möglicherweise für die Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit nach Verabreichung des Aldosteronantagonisten Spirolakton verantwortlich gemacht werden. Der nachgewiesene immunsuppressive Effekt dieser Substanzen gewinnt im Hinblick auf die Klinik praktisches Interesse, wenn man die beträchtlichen Nebenwirkungen der in Langzeittherapie angewandten Glukokortikosteroide zur Unterdrückung der Immunreaktion, durch kombinierte Anwendung mit Mineralokortikoiden abschwächen kann.

Literatur

1. AUGUST, J.T.; NELSON, D.H., and THORN, G.W.: Response of normal subjects to large amounts of aldosterone. *J.clin.Invest.* 37: 1549 (1958).
2. BAETHMANN, A.; KIFFNER, E.; LAND, W.; STASS, F., and BRENDL, W.: Immunosuppressive properties of corticosteroids. Part II: Interaction of antilymphocyte serum with corticosteroids in adrenalectomized rats. *Europ.Surg.Res.* 3: 51-61 (1971).
3. BERENBAUM, M.C.: Immunosuppressive agents. *Brit.med.Bull.* 21 (2): 140 (1965).
4. BERENBAUM, M.C.: Modes of action of immunosuppressive agents. *Proc.R.Roy. Soc.Med.* 60 (2): 125-128 (1967).
5. BILLINGHAM, R.E.; BRENT, L., and MEDAWAR, P.B.: Quantitative studies on tissues transplantation immunity. III: Actively acquired tolerance. *Phil.Trans.B.* 239: 357 (1956).
6. BILLINGHAM, R.E.; KROHN, F.L., and MEDAWAR, P.B.: Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits. *Brit.med.J.* 1: 115 (1951).
7. BIRO, L. und GÁJZÁR, G.: Die Entstehung und Verhütung eines Ulkus bei Ratten durch verschiedene Nebennierenrindensteroiden. *Z. ges. inn. Med.* 24 (5): 154 (1969).
8. BRENDL, W.; LAND, W.; FRICK, E., and ROSCHER, R.: The effect of xenogenic antilymphocyte serum in various stages of experimental allergic encephalomyelitis. *Europ. Surg.Res.* 4: 253 (1969).
9. BRENDL, W.: Antilymphocytenserum zur Unterdrückung von Immunreaktionen. *Umschau* 20: 629/30 (1968).

10. BRENDEL,W. und LAND,W.: Überraschende Ergebnisse durch intra-venöse Therapie mit Antilymphocytenserum bei Organtransplan-tationen.Dtsch.med.Wschr. 93(48): 2309-2313 (1968).
11. BRENDEL,W.: The clinical use of ALG.Transpl.Proc. Vol.III, No. 1 (March) 280-280 (1971).
12. CIBA FOUNDATION STUDY NO 29 :Antilymphocytic serum. J.& A. Churchill Ltd.,London W.I :72-85 (1967).
13. COX,J.R.; FLATTS,M.M.;HORN,M.E.;ADAMS,R.,and MILLER,H.E.: The effect of aldosterone on sodium and potassium distri-bution in man.J.Endocri. London 36:103 (1966).
14. DANOWSKY,T.S.: Clinical Endocrinology.Adrenal Cortex and Medulla.Vol.4 p.16 (Williams and Wilkins,Baltimore 1962).
15. DAWBORN,J.K.: The effect of prolonged intravenous infusion of aldosterone in a normal human subject.The Med.J.Austral.1: 1079 (1969).
16. DEMPSTER,W.J.: The effects of cortisone on the homotransplan-ted kidney.Arch.Int.Pharmacodyn. 95: 253 (1953).
17. DOUGHERTY,T.F.: BERLINER,M.L.;SCHNEEBELI,G.L.,and BERLINER, D.L.:Hormonal control of lymphatic structure and function. Ann.N.Y. Acad. Sci. 113(2): 825(1964).
18. DREWS,J.,and WAGNER,L.: The effect of prednisolone injected in vivo on RNA-polymerase activities in isolated rat thymus nuclei.Europ.J.Biochem.13: 23 (1970).
19. FRUTON,J.S., and SIMMONDS,S.:The hormonal control of meta-bolism.Adrenal Glands. Gen.Bioch.,2nd ed.,p. 946(Wiley,N.Y. 1958).
20. GIBSON,T.,and MEDAWAR,F.B.:The fate of skin homografts in man. J.Anat.Lond. 77:299(1942).
21. GIELDANOWSKY,J.,and ZAK,A.:Studies on the action of minera-lotropic drugs on the transplantation reaction.Arch.Immunol. Ther.Exper.,Warsaw 16: 910 (1968).

22. GROZA, P.: Reglarea umorale a secretiei gastrice. Editura Academiei Republicii Socialiste Romania, Bucuresti 1969, p. 194.
23. HOEHN, R.J. and SIMMONS, R.L.: Immunosuppressive drugs combined with heterologous antilymphocyte serum for allograft prolongation. *Transplant.* 5: 1409 (1967).
24. JAMES, K.: The preparation and properties of antilymphocytic sera. *Progr. Surg.* 7 : 140 (1969).
25. JENIS, E.H. and HERTZOG, R.W.: Effect of spiro lactone on the zona glomerulosa of the adrenal gland. Light and electron microscopy. *Arch. Path.* 88: 530 (1969).
26. KEHOE, M.; LUST, G., and BEISEL, W.: Lymphoid tissue-corticosteroid interaction: An early effect on both Mg^{2+} and Mn^{2+} activated RNA-polymerase activities. *Biochem. biophys. Acta* 174: 761 (1969).
27. KEMENADE VAN, J.A.M.: The effects of metopirone and aldactone on the pars distalis of the pituitary, the interrenal tissue and the interstitial tissue of the testis in the common frog, *rana temporaria*. *Z. Zellforsch.* 96 : 466 (1969).
28. KITTINGER, G.W.; WEXLER, B.C., and MILLER, B.F.: Effect of aldosterone antagonists on in vivo production of aldosterone and corticosterone in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 105: 394 (1960).
29. KOCZOREK, K.R.: Pharmakologie der Spirolactone- in KRÜCK et al. *Klinische Anwendung der Aldosteron-Antagonisten* (Thieme Verl. Stuttg. 1962).
30. KOCZOREK, K.R.; REULEN, H.J.; BASTHANN, A.; ENGELHARDT, E.; BRENDDEL, W., und ANGSTWÜRM, H.: Hirnödeme und Aldosteronismus (in Vorb.).
31. KROHN, P.L.: The effect of steroid hormones on the survival of skin homografts in the rabbit. *J. Endocrin.* 2: 78 (1954).
32. LANCE, E.M.; MEDAWAR, P.B.; NEHISEN, S.; COOPER, S., and GUNN, A.: Synergistic effects of antilymphocyte serum and hydrocortisone on lymphoid population. *Symp. Ser. Imm. Stand.* vol. 16 (in press).

33. LAND, W.: Wege der Immunsuppression. *Wiederb.u.Organers.* 4 : 49-61 (1967).
34. LAND, W.; RUDOLPH, R. und BRENDDEL, W.: In vitro Wirkung eines heterologen Antiserums auf Lymphozyten der Ratte: Eine elektronenmikroskopische Studie. *Blut*, Band XVIII : 1/2 (1968).
35. LAND, W.; FRICK, E.; ROSCHER, R.; BRENDDEL, W. und BAETHMANN, A.: Wirkungen eines heterologen Antilymphozytenserums auf die experimentelle allergische Encephalomyelitis. *Klin.Wschr.* 47: 633 (1969).
36. LEVEY, R.H. and MEDAWAR, P.B.: Nature and mode of antilymphocytic antiserum. *Proc.Nat.Acad.Sci., Wash.* 56:1130 (1966).
37. LEVEY, R.H. and MEDAWAR, P.B.: Some experiments on the action of antilymphocytic serum. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 129:164 (1966).
38. MASHBURN, L.T.; FREEMAN, C.Y., and HOLLANDER, V.P.: Effect of in vitro glucocorticoid treatment on acid ribonuclease activity in P 1789 lymphosarcoma cells. *Proc.Soc.exp.Biol.Med.* 131 : 108 (1969).
39. MEDAWAR, P.B.: The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. *J.Anat.Lond.* 78: 176 (1944).
40. MEDAWAR, P.B.: A second study of the behaviour and fate of skin homografts in rabbits. *J.Anat.Lond.* 79:157 (1945).
41. MEDAWAR, P.B.: The immunology of transplantation. In: *The Harvey Lect.Ser.* 51. Academic Press, N.Y. 1958.
42. MEDAWAR, P.B.: Zoologic laws of transplantation. In: *Peer's Transpl. of tissues*, Vol.II (Williams & Wilkins, Baltim. 1959).
43. MEDAWAR, P.B.: Immunological tolerance. In: *Nobel lectures physiology or medicine 1942-1962*: 704 (Elsevier, Amst./Lond/ N.Y. 1964).
44. MEDAWAR, P.B.: Immunity to homologous grafted skin. II: The relationship between the antigens of blood and skin. *J.exp.Path.* 27:15 (1946).

45. MEDAWAR,P.B. and SPARROW,E.M.:The effects of adrenocortical hormones,adrenocorticotrophic hormone and pregnancy on skin transplantation immunity in mice.J.Endoc.14: 240 (1956).
46. MITCHISON,N.A.:Passive transfer of transplantation immunity. Proc.Roy.Soc. Vol.142: 72(1954).
47. MONACC,A.F.;WOOD,M.L.;WERF VAN DER,B.A. ,and RUSSEL,P.S.: Effect of antilymphocytic serum.Ciba foundation study group No.29,p.111 (Churchill,London 1967).
48. MORGAN,J.A.:The influence of cortisol on the survival of homografts of skin in the rabbit.Surg.30:506 (1951).
49. PELCZARSKA,H.;GIELDANOWSKY,J., and MICHALSKI,Z.:Studies on hormonal regulation of graft immunity.Arch.Immunol. Ther. Exp.,Warsaw 16: 644 (1968).
50. PICHIMAYR,R.:Wirkung eines heterologen Antilymphozytenserums auf die Transplantatabstoßung beim Hund.Klin.Wschr.44:594(1966).
51. SELYE,H.:Prevention of indomethacin-induced intestinal ulcers by spiro lactone and norbolethone.Can.J.Physiol.Pharmacol.47: 981 (1969).
52. SIMMONS,R.L.;OZERKIS,A.J., and HOEHN,R.J.:Antiserum to lymphocytes.Interactions with chemical immunosuppressants.Science 160:1127 (1968).
53. SINGER,B.:Effect of aldosterone antagonist SC 8109 on the secretion of aldosterone in normal rats.Endocrinology, Springfield 65: 512 (1959).
54. SPARROW,E.M.: The effect of cortisone alcohol and ACTH (adreno-corticotropine hormone) on skin homografts in the guinea pig.J.Endocrin.11:57 (1954).
55. STARZL,T.E.;MARCHIORO,T.L.;PORTER,K.L.;IWASKI,Y.,and CERILLI, G.J.:The use of heterologous antilympoid agents in canine

56. STEFFEN,C.:Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie und ihre klinische Anwendung.Thieme,Stg.1968.
57. TODD,R.S.; LAINE,J.B.;SINGH,I.M.;VEGA,R.E.;HEIDER,L., and HOWARD,J.M.:Effect of aldosterone on prolongation of renal homotransplants in dogs.Surg.Gyn.Obstet.119:758-62(1964).
58. UETE,T.:Mode of action, of adrenal cortical hormones.I:Effect of corticosteroids on amino acid incorporation into proteins of thymus and liver subcellular components in cell-free systems.Biochem.,Tokyo 63:176 (1968).
59. WAKSMAN,B.H.;ARBOUYS,S., and ARNASON,B.G.:The use of specific lymphocyte antisera to inhibit hypersensitive reactions of the delayed type.J.exp.Med.114:997(1961) .
60. WEIL,R.E.;III and SIMMONS,R.L.: Combined immunosuppression for canine renal allograft prolongation.Antilymphocyte serum plus prednisolone or azathioprine.Ann.Surg.167:239(1968).
61. WOODRUFF,M.F.A., and ANDERSON,N.F.: The effect of lymphocyte depletion by thoracic fistula and administration of anti-lymphocytic serum on the survival of skin homografts in rats. Ann.N.Y.Acad.Sci.120:119 (1964).
62. YOUNG,D.A.:Glucocorticoid action on rat thymus cells.Inter-relationship between carbohydrate,protein and adenine nucleotide metabolism and cortisol effects on these functions in vitro.J.biol.Chem.244: 2210 (1969).

Für die Aufgabenstellung und verständnisvolle Förderung
danke ich Herrn Prof. Dr. W. Brendel herzlich.

Den Mitarbeitern seiner Abteilung wie auch den Herren
Dr. A. Baethmann und Dr. KH.-R. Koczorek danke ich für die
Unterstützung und Hinweise bei den Versuchen.



Lebenslauf des Verfassers:

Geboren am 13.7.1944 in Saarlouis/Saar. Eltern: Hans Stass,
Opernsänger und Elfriede Melitta Stass, geb. Schwarz.
Volksschule in Hof/Saale. Abitur an der Rupprecht-Oberreal-
Schule München am 22. Juli 1964. Studium der Medizin anschließend
an der Universität München, dort 1970/71 Ablegen des Staatsexamen.
Beginn der Medizinalassistentenzeit in München.

